Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E.S. Bücherl

IMMUNOLOGISCH-QUANTITATIVE SERUMPROTEINBESTIMMUNGEN BEI PATIENTEN MIT MALIGNEN TUMOREN UND MALIGNEN SYSTEMERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Riad Dib
aus Chekka / Libanon

1977

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E.S. Bücherl

IMMUNOLOGISCH-QUANTITATIVE SERUMPROTEINBESTIMMUNGEN BEI PATIENTEN MIT MALIGNEN TUMOREN UND MALIGNEN SYSTEMERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Riad D i b
aus Chekka / Libanon

Referent: Prof. Dr. H. Götz

Korreferent: Prof. Dr. Dr. K.-H. Meyer zum Büschenfelde

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 27.4.1977

In Dankbarkeit meiner Frau Christa
und meiner Tochter Stephanie

Inhaltsübersicht

		Seite
1	Einleitung	1
2	Untersuchungsgut und Methodik	3
2. 1	Untersuchungsgut	3
2. 2	Methodik	3
2. 2. 1	Einfache radiale Immundiffusion	3
2. 2. 1. 1	Prinzip der Methode	3
2. 2. 1. 2	Testpräparate	4
2. 2. 1. 3	Arbeitsgänge	5
2. 2. 1. 3. 1	Aufbereitung der Referenzseren	5
2. 2. 1. 3. 2	Aufbereitung der Patienten- und Normalseren	5
2. 2. 1. 3. 3	Vorbereiten der antikörperhaltigen Agarplatten	5
2. 2. 1. 3. 4	Auftragen der Referenzserum- und der Patientenserum-Proben	6
2. 2. 1. 3. 5	Immunpräzipitation	6
2. 2. 1. 3. 6	Aufstellen der Bezugskurve	6
2. 2. 1. 3. 7	Ermittlung der Antigenkonzentrationen des Untersuchungsgutes	8
2. 2. 2	Statistik	8

Seite

3 Ergebnisse 11

3. 1 Ergebnisse der klinisch Gesunden 11

3. 2 Ergebnisse der gesamten Patientenseren 11

4 Diskussion 14

5 Zusammenfassung 27

6 Literatur 30

7 Tabellen 37

1 Einleitung

Dysproteinämien bei Patienten mit malignen Tumoren und malignen Systemerkrankungen sind seit den Serumproteinanalysen mittels einfacher Elektrophorese im freien Medium, auf Papier, auf Celluloseacetatfolien sowie im Agar- oder Agarose-Gel hinlänglich bekannt. Dabei wurden im wesentlichen zwei Typen der relativen Serumproteinverteilung herausgestellt (in 33, in 41): der Alpha-Typ und der Alpha/Gamma-Typ. Beim Alpha-Typ handelt es sich um eine Dysproteinämie mit Hypalbuminämie und Vermehrung der $Alpha_1$- und $Alpha_2$-Globuline. Der Beta/Gamma-Globulin-Bereich ist hier weitgehend unauffällig. Nicht selten erweisen sich die $Beta_2$- und Gamma-Globulin-Fraktionen sogar als reduziert. Beim Alpha/Gamma-Typ finden sich wiederum eine Hypalbuminämie mit Vermehrung vor allem der $Alpha_2$-Globuline, darüber hinaus aber eine Verstärkung des $Beta_2$/Gamma-Globulin-Bereiches. Im Plasma zeigt sich eine vielfach exzessive Anreicherung des Fibrinogens (in 17, 18).

Im Zuge der besseren Differenzierbarkeit der Plasmaproteinfraktionen mit Hilfe immunologischer Techniken gelingt es prinzipiell, Dysproteinämietypen näher zu charakterisieren, d.h. jene Proteine zu identifizieren, die an den mit einfacher Elektrophoresetechnik faßbaren Relationsverschiebungen beteiligt sind. Neben der Immunelektrophorese (unter Verwendung poly- sowie monospezifischer anti-Humanseren) bietet sich für die Praxis vor allem die einfache radiale Immundiffusionstechnik an, die eine quantitative Bestimmung von Einzelproteinen gestattet.

Wiewohl sich eine Reihe von Untersuchern der Frage einer quantitativen Serum- und Plasmaproteinbestimmung bei Tumorträgern und Patienten mit malignen Systemerkrankungen bereits angenommen hat (1-3, 7-9, 11-13, 15, 22, 24-25, 29-31, 33-34, 37-39), schien es gerechtfertigt, entsprechende Analysen an dem mir zugänglichen Krankengut vorzunehmen. Dies vor allem deshalb, weil in den vorgenannten Arbeiten entweder nur eine bestimmte Gruppe von Tumorkranken untersucht oder nur eine bestimmte Auswahl von Proteinen getroffen worden ist.

2 Untersuchungsgut und Methodik

2. 1 Untersuchungsgut

Es wurden insgesamt 114 Seren von Patienten mit malignen Solitärtumoren und malignen Systemerkrankungen, sowie weitere 50 Seren von klinisch Gesunden analysiert. Eine Aufstellung des gesamten Untersuchungsgutes findet sich in den Tabellen 1 - 12 (Tab. 1 - 12). Die Seren verdanke ich Herrn Chefarzt Dr. Herbert W e l l e r, Leiter des Klinisch-Chemischen Zentrallaboratoriums im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin, Spandauer Damm 30, sowie Angehörigen des Klinikums Charlottenburg.

2. 2 Methodik

2. 2. 1 Einfache radiale Immundiffusionstechnik

Zur immunologisch-quantitativen Bestimmung der Serumproteine wurde die einfache radiale Immundiffusionstechnik nach den Angaben von MANCINI und Mitarb. (28) gewählt.

2. 2. 1. 1 Prinzip der Methode

Bei der vorgenannten Technik handelt es sich im Prinzip um die Diffusion gelöster Moleküle eines definierten Antigens von einer runden Agar-Aussparung aus, radial (= zweidimensional) in ein homogenes, gleichmäßig dickes, mit dem korrespondierenden monospezifischen Antikörper vermischtes Agar- oder Agarose-Gel. Infolge des Kontaktes von Antigen und Antikörper kommt es zur Ausbildung einer kreisförmigen bzw. zylindrischen Präzipitatzone, deren Kreisfläche, einschließlich der Auftragsstelle, πr^2, der aufgetragenen Antigenmenge

direkt proportional ist:

$$\pi r^2 = K \cdot Q_{Ag} + S$$

πr^2 = Kreisfläche
K = Steigung
Q_{Ag} = Antigenkonzentration + Antigenvolumenmenge
S = Schnittpunkt der entstehenden Ordinate

Das Ergebnis ist nach optimaler Diffusionszeit (8 bis 50 Std.) abzulesen. Nach dieser Diffusionszeit, nach welcher das vorgegebene Antigen alle zur Verfügung stehenden Antikörper im Bereich seiner Äquivalenzzone zur Bindung gebracht hat, kommt es zu keiner weiteren Vergrößerung des Präzipitatringes (bzw. Präzipitatzylinders): es handelt sich um eine Endpunktdiffusion.

2. 2. 1. 2 <u>Testpräparate</u>

Für die Serumproteinbestimmungen wurden handelsüblici M-Partigen ® -, Tri-Partigen ® - sowie LC-Partigen ® Platten der Fa. Behringwerke, Marburg/Lahn verwendet. Im einzelnen wurden folgende Serumproteine bestimmt:

Saures Alpha$_1$-Glykoprotein Alpha$_1$-Antitrypsin Alpha$_2$-HS-Glykoprotein Alpha$_2$-Makroglobulin Alpha$_2$-Coeruloplasmin Haptoglobin Transferrin Beta$_1$C/A-Globulin	M-Partigen ® -Platten
IgG IgA IgM	Tri-Partigen ® -Platten
C-reaktives Protein	LC-Partigen ® -Platten

2. 2. 1. 3 Arbeitsgänge

Alle Arbeiten und Vorgänge sind auf waagerechter Unterlage erfolgt. Verdünnungen wurden durchweg mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen.

2. 2. 1. 3. 1 Aufbereitung der Referenzseren

Bei Verwendung von M-Partigen ®- sowie LC-Partigen ® -Platten wurde nach den Angaben der in den handelsüblichen Packungen beigegebenen Empfehlungen vorgegangen. Bei Tri-Partigen ® -Platten wurden handelsübliche Antigenproben, hier der Fa. Behringwerke AG, Marburg/Lahn, in drei verschiedenen Verdünnungsstufen bzw. Konzentrationen eingesetzt.

2. 2. 1. 3. 2 Aufbereitung der Patienten- und Normalseren

Bei der Aufbereitung der Patienten- und Normalseren ist, mit Ausnahme der Untersuchungen mit LC-Partigen ® -Platten, in den meisten Fällen ein Verdünnungsfaktor zu berücksichtigen. Verdünnungsstufen sind von der Art des zu untersuchenden Antigens bzw. von der im Agar vorgegebenen Antikörperkonzentration abhängig. Zu den Verdünnungsvorschlägen des Herstellers der Partigenplatten (s.o.!) wurden jeweils eine zusätzliche Stufe mit höherer sowie eine Stufe mit niedrigerer Konzentration vorbereitet und mit untersucht.

2. 2. 1. 3. 3 Vorbereiten der antikörperhaltigen Agarplatten

Nach Öffnen der Verpackung wurden der Plastikdeckel abgenommen und die agarabdichtende Folie entfernt. Vorhandenes Kondenswasser in den Aussparungen des Agars wurde durch Schräglagerung der Platten bei Laboratoriumstemperatur zum Trocknen gebracht.

2. 2. 1. 3. 4 Auftragen der Referenzserum- und der Patientenserum-Proben

Sämtliche Antigen-Proben wurden in gleichen Volumenmengen aufgetragen. Die Applikation erfolgte mit einer "Hamilton-Mikrolitersprize", wobei die Aufnahmestellen der M-Partigen ® - und die der LC-Partigen ® -Platten jeweils mit exakt 5 µl, die Tri-Partigen ® -Platten mit 3 µl beschickt wurden. Nach dem Auftragen der Proben wurden die Agarplatten verschlossen, die Versuchsanordnung zu Protokoll gegeben.

2. 2. 1. 3. 5 Immunpräzipitation

Die wie oben beschickten Agarplatten wurden bei Raumtemperatur auf waagerechter Unterlage, je nach Versuchsanordnung, 8 bis 50 Std. für den Diffusions- und Präzipitationsvorgang stehengelassen. Die Diffusionszeit richtete sich einerseits nach den den handelsüblichen Packungen beigefügten Empfehlungen (siehe auch oben !), andererseits nach dem zu beobachtenden Präzipitations- insbesondere nach dem Begrenzungsphänomen des kreisförmig ausgebildeten Immunpräzipitats: das Ergebnis wurde als optimal erachtet, wenn das Präzipitat peripher durch einen feinen, aber scharf gezeichneten Ring begrenzt war (Abb. 1).

2. 2. 1. 3. 6 Aufstellen der Bezugsgeraden

Auf einem Millimeterpapier wurde zunächst ein Koordinatenkreuz erstellt, in welchem auf der Abszisse die mg/100ml für einen bestimmten Bereich charakteristischer Antigenkonzentration (für jedes Antigen spezifisch!), auf der Ordinate die Quadrate der zu erwartenden Präzipitat-Durchmesser

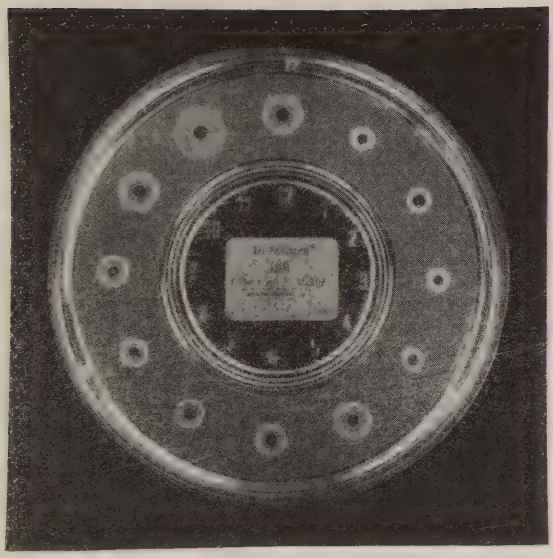

Abb. 1 Ergebnisse der einfachen radialen Immundiffusion mit handelsüblichen Partigen® -Platten (Fa. Behringwerke AG, Marburg/Lahn). Beispiel für die Bestimmung von IgA.

(in mm^2) eingesetzt wurden. Mit Hilfe einer Meßschablone der Fa. Behringwerke AG, Marburg/ Lahn wurden die Durchmesser der einzelnen Präzipitatkreise der Referenzserum-Proben ermittelt, ins Quadrat erhoben und den angegebenen Konzentrationen (in mg/100ml) zugeordnet. Die Verbindungslinie der aufgezeichneten Punkte ergab in allen Fällen eine Gerade = Bezugsgerade (Abb.2

2. 2. 1. 3. 7 Ermittlung der Antigenkonzentrationen des Untersuchungsgutes

Es wurden die Durchmesser in mm der mit den aufgetragenen Patienten- und Kontrollseren gebildete Immunpräzipitate abgelesen und deren Quadrate von der Ordinate auf die Bezugsgerade übertragen. Durch lotrechte Transskription der Punkte auf die Abszisse wurden die entsprechenden Werte in mg Protein pro 100ml abgegriffen. Die wahre Antigenkonzentration wurde schließlich durch Multiplikation dieser Befunde mit dem Verdünnungsfaktor ermittelt.

2. 2. 2 Statistik

Die gewonnenen Befunde wurden nach den Grundlagen der Statistik (26) ausgewertet. Im einzelnen wurden Mittelwerte und deren Sigmata, Differenzen zwischen Normal- und Patientengruppen und deren Signifikanzen einschließlich ihrer Sicherheitsgrenzen ermittelt. Die Statistik bezog sich jeweils auf die unter 2. 2. 1. 2 aufgeführten Serumproteinfraktionen. Seitens des Untersuchungsgutes wurden folgende Gruppierungen vorgenommen:

Klinisch Gesunde,

Gesamtheit der analysierten Patientenseren

Anhand der ermittelten pathologischen Werte wurden darüber hinaus Patientengruppen mit vorwiegend erhöhtem

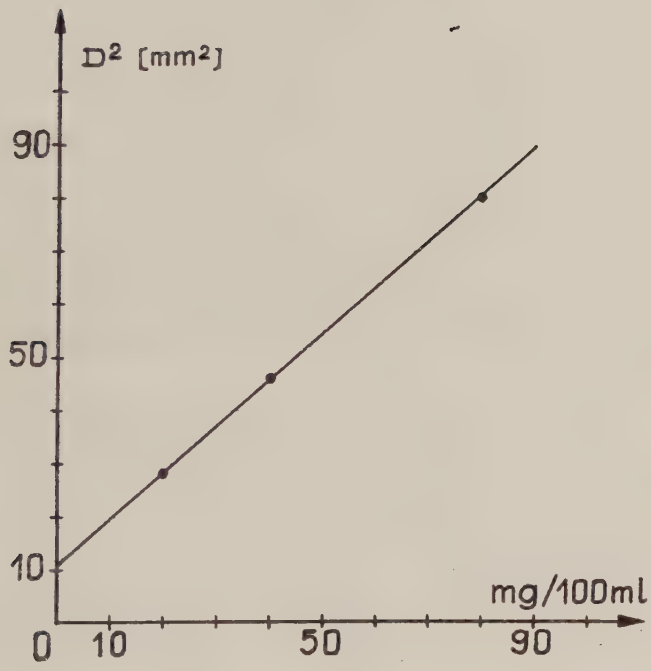

Abb. 2 Bezugskurve für Alpha$_2$-HS-Glykoprotein mit Standardserum "Protein B" (Fa. Behringwerke AG, Marburg/Lahn)

sauren $Alpha_1$-Glykoprotein,
$Alpha_1$-Antitrypsin,
$Alpha_2$-Coeruloplasmin,
Haptoglobin,
β_1C/A und erhöhtem
C-reaktiven Protein

gebildet (siehe Tab.16). Schließlich wurden Krankheitsgruppen mit besonders erniedrigten Proteinfraktionen, hier vor allem des

Transferrins sowie
einzelner Immunglobuline

herausgestellt (siehe Tab.16).

Die Makroglobinämie- und Plasmocytomkranken, die sich am Ende der Übersichtstabellen (Lfd.Nr. 101 bis 114) aufgeführt finden, wurden in Ermanglung einer angemessenen Zahl nicht als Gruppen statistisch ausgewertet.

Für die freundliche Beratung bei den statistischen Ermittlungen bin ich Herrn cand. rer. pol. Thomas R ö t t g e n sehr zu Dank verpflichtet.

Die Statistik wurde auf vier Stellen hinter dem Komma berechnet; in den Tabellen wurden jedoch die Werte nur auf eine Stelle hinter dem Komma, auf- oder abgerundet, angegeben.

3 Ergebnisse

3. 1 Ergebnisse der klinisch Gesunden

Die statistisch ermittelten Werte der unter 2. 2. 1. 2 aufgeführten Serumproteine von 50 Personen im Alter zwischen 25 und 58 Jahren, die klinisch und klinisch-chemisch als unauffällig erachtet werden konnten, finden sich in Tabelle 13 (Tab. 13) zusammengestellt. Eine Aufteilung in enger gezogene Altersgruppen, ebenso wie eine Differenzierung in die beiden Geschlechter, wurde nicht vorgenommen. In Tabelle 13 sind Mittelwerte und Standardabweichung sowie die gefundenen niedrigsten und höchsten Einzelwerte für jedes der untersuchten Proteine angegeben.

3. 2 Ergebnisse der gesamten Patientenseren

Die Ergebnisse aller pathologischen Seren, mit Ausnahme der Makroglobinämie- und Myelomseren, finden sich, statistisch ausgewertet, in Tabelle 14 (Tab.14). Auch hier sind das arithmetische Mittel, die Standardabweichungen sowie der niedrigste und höchste Wert jedes untersuchten Proteins angegeben.

In Tabelle 15 (Tab. 15) findet sich eine Gegenüberstellung der Normalwerte und der Werte der pathologischen Seren. Unter Einbeziehung des σ_{diff} sind dort auch die ermittelten Signifikanzen durch schwarze Umrandung der entsprechenden Werte angegeben.

Aus der Tabelle 15 ersichtlichen vergleichenden Statistik ergeben sich im wesentlichen folgende Besonderheiten:

In den pathologischen Seren finden sich gegenüber den Seren Gesunder das saure $Alpha_1$-Glykoprotein, das $Alpha_1$-Antitrypsin, das $Alpha_2$-Coeruloplasmin, das Haptoglobin, sowie das C-reaktive Protein erhöht, während $Alpha_2$-HS-Glykoprotein,

Alpha$_2$-Makroglobulin sowie Transferrin deutlich vermindert waren. Am hervorstechendsten sind die Vermehrung des sauren Alpha$_1$-Glykoproteins und des Haptoglobins, unter den reduzierten Proteinen die Verminderung des Transferrins. Obwohl für Ceruloplasmin ein scheinbar geringer Unterschied in Richtung Erhöhung besteht, so hat sich dieser - offenbar wegen der geringen Streubreite - als eindeutig signifikant erwiesen.

Die übrigen untersuchten Serumproteine ließen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber den entsprechenden Fraktionen Gesunder erkennen. Dagegen konnten in einer Reihe von Einzelfällen von der Norm extrem abweichende Werte beobachtet werden. Sie sollen im Rahmen der Diskussion erörtert werden.

In Tabelle 16 (Tab.16) sind alle diejenigen Krankheitsgruppen zusammengefaßt, in welchen einzelne Serumfraktionen besonders deutlich im Sinne der statistisch erhobenen Befunde herausragen. Darüber hinaus folgt eine Tabelle (Tab.17) mit Krankheitsgruppen, in welcher sich einzelne Serumproteine anders als in der Statistik faßbar, verhalten haben. Die Gruppierung erfolgte nach Art der Proteinfraktion.

Die Gruppe der monoklonalen Gammapathien konnte nicht statistisch ausgewertet werden. Makroglobinämien, IgG- und IgA-Gammapathien wurden im einzelnen beurteilt. Hier interessierte u.a. die Frage nach Antikörpermangelsituationen. In Tabelle 18 (Tab.18) sind die Einzelbeobachtungen an monoklonalen Gammapathien, nach Art der proliferierten Immunglobulinklassen geordnet, aufgeführt. Unter den sechs Makroglobinämien (= IgM-Gammapathien) fanden sich ein Beispiel mit gleichzeitig extremer IgG- und IgA-Verminderung und zwei weitere Fälle mit signifikantem IgA- und relativem IgG-Mangel. Bei den fünf IgG-Plasmozytomen zeigte sich regelmäßig eine kombinierte extreme

Reduzierung an IgA und IgM. Im Falle der diklonalen IgG/IgA-Gammapathie war lediglich das IgM deutlich vermindert. Die beiden IgA-Myelome ließen nur in einem Fall einen sekundären Antikörpermangel erkennen; dieser bezog sich sowohl auf IgG als auch auf IgM.

Mit Bezug auf die anderen Serumproteine gilt, daß sich die $Alpha_1$-Globuline sowie das $Alpha_2$-HS-Glykoprotein im wesentlichen in den statistisch ermittelten Bereichen der entsprechenden Serumfraktionen von Tumorpatienten bewegen. Abweichend hiervon fanden sich für das Coeruloplasmin insgesamt viermal Werte, die deutlich unter dem arithmetischen Mittel Gesunder lagen. Auch das Haptoglobin wurde in fünf Fällen weit unter der Norm gefunden. Das Transferrin zeigte, abweichend von sonstigen Tumorkranken, nur in einem Beispiel, einer Makroglobinämie WALDENSTRÖM, eine deutlich erniedrigte Konzentration während alle übrigen Befunde im Variationsbereich des physiologischen Transferrinspiegels lagen. β_1C/A-Globulin erwies sich in neun von den untersuchten 14 Fällen mit monoklonaler Gammapathie als vermindert, aber nur in einem Beispiel als e x t r e m unter der Norm.

4 Diskussion

Die Bestimmung und statistische Auswertung insgesamt zwölf verschiedener Serumproteine an einem unausgewählten Krankengut von 100+) Patienten mit malignen Tumoren und -Systemerkrankungen hat im wesentlichen eine signifikante Erhöhung des sauren Alpha$_1$-Glykoproteins, des Haptoglobins, des Coeruloplasmins und des C-reaktiven Proteins sowie eine - zum Teil ebenfalls signifikante - Verminderung des Alpha$_2$-HS-Glykoproteins, des Alpha$_2$-Makroglobulins, insbesondere aber des Transferrins ergeben. Die C3-Komplementkomponente sowie die Immunglobulinklassen zeigten auf Grund der statistischen Ermittlungen keine Besonderheiten im Vergleich zu Normalwerten. Jedoch konnten in Einzelfällen Abweichungen sowohl im Sinne der Erhöhung ihrer Konzentrationen als auch im Sinne der Erniedrigung ihrer Proteinspiegel beobachtet werden.

Die zugrunde gelegten Mittelwerte und Varianzen von 50 Gesunden zeigten, mit Ausnahme des arithmetischen Mittels des sauren Alpha$_1$-Glykoproteins, weitgehend Übereinstimmung mit Angaben der einschlägigen Literatur (6). Die Werte des sauren Alpha$_1$-Glykoproteins lagen hier mit 74mg/100ml $\pm$ 24mg/100ml relativ tiefer als die Werte von BECKER und Mitarb. (90mg/100ml $\pm$ 24mg/100ml (6)).

Bei Vergleich von Angaben des Schrifttums unter Berücksichtigung gleich- oder ähnlich beschaffenen Krankengutes, können die eigenen Befunderhebungen folgendermaßen diskutiert werden:

Saures Alpha$_1$-Glykoprotein

Das Ergebnis der sauren Alpha$_1$-Glykoprotein-Bestimmung bei Patienten mit malignen Tumoren und malignen Systemerkrankungen steht im Einklang mit Befunden von CLEVE und STROHMEYER (8), GOODMAN und Mitarb. (15), MÜLLER und Mitarb. (30) sowie SNYDERS und ASHWELL (36).

+) aus insgesamt 114 Seren

Die Erhöhung des sauren Alpha$_1$-Glykoprotein-Spiegels war, auch bei Betrachtung der Einzelwerte, so eklatant, daß an der Signifikanz dieses Befundes kein Zweifel bestehen kann. Meist handelte es sich um Erhöhungen um das Eineinhalb- bis Dreifache der Norm. Höchste Werte mit 426mg/100ml fanden sich bei einem Hypernephrom sowie bei einer Lymphogranulomatose. Bei den monoklonalen Gammapathien ergaben sich nicht so hohe Proteinspiegel; ihr einfacher Mittelwert lag bei 109mg/100ml. Auch dies steht im Einklang mit Angaben der Literatur (29). Als einzige Ausnahme muß ein Patient mit Cardia-Carcinom gewertet werden, in dessen Serum eine Konzentration von 49mg/100ml gefunden wurde.
Obwohl das saure Alpha$_1$-Glykoprotein auch bei akut- und chronisch-entzündlichen sowie nekrotisierenden Prozessen vermehrt gefunden wird (4, 8, 9, in 17, in 21, 23, 30, 39), dürfte die Bedeutung eines erhöhten Proteinspiegels bei Neoplasien darin liegen, daß diese Werte nicht nur passager sondern während der Dauer des Tumorleidens bestehen bleiben. Insoweit handelt es sich ohne Frage um einen Indikator für das Bestehen eines malignen Proliferationsgeschehens. Außerdem sollen die Werte des sauren Alpha$_1$-Glykoproteins bei entzündlichen Phasen nicht so stark erhöht sein wie bei Tumoren (8, 9).

Das eine Beispiel mit deutlicher Verminderung dieses Proteins bei einem Patienten mit Cardia-Carcinom ist wahrscheinlich mit einer Beeinträchtigung der Leberparenchymfunktion (bei bestehenden Lebermetastasen) zu erklären. Die Alpha-Glykoproteine werden zum großen Teil dort synthetisiert. Dies wird u.a. durch die Beobachtungstatsache unterstrichen, daß auch andere Alpha-Globuline im Serum dieses Patienten reduziert waren.

Alpha$_1$-Antitrypsin

Für das Alpha$_1$-Antitrypsin gilt im wesentlichen das gleiche wie für das saure Alpha$_1$-Glykoprotein. Seine Vermehrung

steht in Übereinstimmung mit Angaben der einschlägigen Literatur (12, 30, 31, 39). Jedoch ergab sich bei Durchsicht der Einzelbefunde eine wesentlich größere Heterogenität der Befunde und somit eine entsprechend größere Streubreite. Höchste Werte lagen um 700 mg/100 ml. Sie wurden vorwiegend bei metastasierenden Prozessen gefunden.

Unter den monoklonalen Gammapathien ließ sich zwar ebenfalls eine Vermehrung des Alpha$_1$-Antitrypsins nachweisen, es fanden sich aber zu 50% erniedrigte Konzentrationen. So in drei Fällen der sechs Makroglobulinämien, in einem der fünf IgG-, in beiden IgA-Plasmozytomen und im Falle der diklonalen IgG/IgA-Myelomatose. Diese Einzelbefunde stehen nicht völlig überein mit statistisch ermittelten Befunden von FATEH-MOGHADAM und Mitarb. (11) sowie von MÜLLER (29), die bei monoklonalen IgM- und IgG-Gammapathien signifikant erniedrigte, bei IgA-Plasmazytomen dagegen signifikant erhöhte Alpha$_1$-Antitrypsin-Werte festgestellt haben. Die vorliegenden eigenen Befunde entbehren, wie bereits erwähnt, der statistischen Sicherung, worin möglicherweise die Diskrepanz der Ergebnisse begründet liegt.

Die klinische Bedeutung dieses Alpha$_1$-Antitrypsins ist darin zu sehen, daß dieses Glykoprotein neben seiner Aufgabe als Proteinase-Inhibitor bei entzündlichen und degenerativen Prozessen vermehrt zutage tritt (in 17, in 21). Somit scheint ihm auch eine besondere Aufgabe im Rahmen des Zellumsatzes bei der Entwicklung und bei Bestehen maligner Tumoren zuzukommen.

Die vereinzelt angetroffenen erniedrigten Werte, die zumeist noch im Variationsbereich des normalen Mittelwerts lagen, können wiederum mit einer sekundären Syntheseinsuffizienz relevanter Produktionsstätten (Leberparenchym) interpretiert werden.

Alpha$_2$-HS-Glykoprotein

Dieses Glykoprotein erwies sich auf Grund der statistischen Ermittlungen als signifikant erniedrigt gegenüber dem arithmetischen Mittel der Gesunden. Zu entsprechenden Ergebnissen waren auch SNYDER und Mitarb. (39) an einem vergleichbaren Krankengut gekommen.

Bei Beurteilung der Einzelwerte war die Verminderung bei malignen Tumoren und malignen Systemerkrankungen wesentlich stärker ausgeprägt als bei den monoklonalen Gammapathien.

Nennenswert erhöhte Konzentrationen wurden in keinem der untersuchten Seren gefunden.

Die Bedeutung des Alpha$_2$-HS-Glykoproteins für die klinische Differentialdiagnose ist wegen der bislang wenig präzisen Kenntnisse über die physiologischen Funktionen dieses Proteins noch unklar.

Alpha$_2$-Makroglobulin

Das Alpha$_2$-Makroglobulin erwies sich bei den hier untersuchten Patienten mit neoplastischen Prozessen gegenüber der Norm als statistisch signifikant erniedrigt. Das galt auch für die Kranken mit monoklonalen Gammapathien. Lediglich drei der vorliegenden Einzelwerte lagen im Normbereich oder an dessen unterer Grenze.

Die wenigen Ausnahmen, die mit erhöhten Alpha$_2$-Makroglobulin-Konzentrationen in Tabelle 17 aufgeführt sind, lagen, trotz eines Einzelfalles von 41mg/100ml, sämtlich im Variationsbereich der Gesunden.

Erniedrigte Alpha$_2$-Makroglobulin-Konzentrationen bei monoklonalen Gammapathien wurden auch von anderen Untersuchern (11, 29) festgestellt. Dagegen gehen die bei anderen Neoplasien erhobenen eigenen Befunde im Vergleich zu Befunden anderer Autoren auseinander. CLEVE und Mitarb. (8) fanden erhöhte Werte, ebenso MÜLLER und Mitarb. (30). SNYDER und Mitarb. (39) konnten keine Abweichungen von der Norm erkennen.

Auch das von FATEH-MOGHADAM und Mitarb. (11) sowie früher von MÜLLER (29, 30) vermutete diskrepante Verhalten des Alpha$_2$-Makroglobulins bei verschiedenen Tumorerkrankungen und bei monoklonalen Gammapathien, konnte auf Grund der vorliegenden eigenen Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Dem Alpha$_2$-Makroglobulin kommt Bedeutung als Proteinase-Inhibitor zu (in 21). Es findet sich im allgemeinen vermehrt bei entzündlichen Prozessen und insbesondere beim nephrotischen Syndrom. Möglicherweise bestehen Zusammenhänge zwischen den hier vereinzelt gefundenen erhöhten Werten und Komplikationen im Sinne eines sekundär-entzündlichen, -nekrotischen Geschehens oder im Sinne einer entsprechenden Nierenbeteiligung. Die Erniedrigung der Konzentrationen in den meisten hier untersuchten Fällen ist vielleicht als "Verbrauchshypoproteinämie" oder als Folge einer erheblichen Leberparenchymschädigung zu interpretieren. Sie kann im Hinblick auf die unterschiedlichen Befunde bei Entzündungen differentialdiagnostisch verwertet werden.

Alpha$_2$-Coeruloplasmin

Das Coeruloplasmin erwies sich auf Grund der Statistik als gegenüber der Norm signifikant erhöht. In nur 7% ergaben sich niedrigere Konzentrationen als das arithmetische Mittel Gesunder, wobei die untere Variationsgrenze nie unterschritten wurde. Die eigenen Ergebnisse bestätigen Befunde an einem vergleichbaren Krankengut anderer Autoren (12, 13, 34, 39).

Bei monoklonalen Gammapathien fand sich an Hand der Einzelbeurteilung die Erhöhung des Coeruloplasminspiegels nicht so ausgeprägt wie bei den anderen malignen Prozessen. Der einfache Mittelwert lag um nur 4mg/100ml über dem statistisch errechneten Mittel Gesunder. Dagegen zeigten sich in sechs von den 14 untersuchten Seren niedrigere Werte als bei Normalen.

Obwohl diese Beobachtungen bei der kleinen Zahl der monoklonalen Gammapathien mit Zurückhaltung interpretiert werden müssen, so stehen sie dennoch im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Untersucher (11, 34), die bei ihren entsprechenden Fällen regelmäßig eine deutliche Zunahme der Coeruloplasminkonzentration festgestellt haben.

Inwieweit dem Coeruloplasminspiegel im Rahmen des Kupfertransports und -verbrauchs (vergleiche auch Abschnitt über Transferrin, S.20) für den nachweislich in Tumorzellen erhöhten Zellstoffwechsel eine differentialdiagnostisch verwertbare Rolle zukommt, muß vorerst als Gegenstand der experimentellen Medizin angesehen werden. Zumindest müssen vergleichende Analysen zwischen freiem Kufperspiegel und der Coeruloplasminkonzentration unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Proteinpolymorphismus und der Oxidasaktivität ergänzend unternommen werden.

Haptoglobin

Das Haptoglobin zeigte bei den malignen Prozessen wie auch bei den monoklonalen Gammapathien eine deutliche Erhöhung seiner Konzentration gegenüber Normalwerten. Sie war statistisch signifikant in der Gruppe der unausgewählten Neoplasien und betrug im Durchschnitt um das Eineinhalbfache, erlangte im einzelnen aber auch Werte um das Sechsfache der Norm. Höchster gemessener Wert lag bei 1200mg/100ml. Unter den monoklonalen Gammapathien erwies sich die Konzentrationserhöhung des Haptoglobins als weniger eklatant als bei den übrigen maligne proliferierenden Prozessen.

Diese allgemeine Feststellung einer starken Erhöhung des Haptoglobinspiegels bei Tumorkranken wurde auch von anderen Untersuchern gemacht (11, 13, 29, 30, 31, 34, 37, 39).
Es bedarf aber des ausdrücklichen Hinweises, daß immerhin in 18% der Neoplasien und in zwei Einzelbeobachtungen von

den 14 monoklonalen Gammapathien (= 14%) deutlich reduzierte Haptoglobulin-Konzentrationen, d.h. Werte mit weit unter 100mg/100ml ermittelt wurden. Unter den zuerst genannten Krankheitsgruppen fanden sich sogar 7 Fälle (= 7%) mit Konzentrationen unter 10mg/100ml und mit völligen Defekten.

Die Interpretation dieser Befunde ist m.E. in Zusammenhang mit unterschiedlichen Phasen und mit Komplikationen der Krankheitsprozesse zu bringen (siehe bei 17, 21). Berücksichtigt man außerdem, daß das Haptoglobin auch bei einer Reihe entzündlicher Erkrankungen erhöht, bei schweren Leberparenchymschäden und hämolytischen Anämien aber stark erniedrigt sein kann, so muß die differentialdiagnostische Bedeutung bei malignen Tumoren und monoklonalen Gammapathien offengelassen werden. Es erhebt sich allerdings die Frage, ob die Haptoglobinvermehrung mit anderen Parametern des Patientenserums dennoch Gewicht erhält.

Transferrin

Das vorliegende Ergebnis der Transferrinbestimmung, d.h. die im Vergleich zu Gesunden statistisch signifikante Erniedrigung des Transferrins bei Tumorkranken bestätigt frühere Befunde anderer Untersucher (30, 31, 32). Lediglich SNYDER und Mitarb. (39) fanden in den Seren ihrer Krebskranken keine quantitativen Änderungen des Transferrinspiegels gegenüber der Norm.

Die eigenen Befunde bei Untersuchung der 14 monoklonalen Gammapathien ergaben zwar auch erniedrigte Werte, die Zahl der Seren mit völlig normalen und der allenfalls an der unteren Normgrenze liegenden Konzentrationen betrug aber immerhin 7, d.h. 50% dieser Krankheitsgruppe. Der einfache Mittelwert lag dementsprechend mit 197mg/100ml oberhalb des statistisch errechneten Mittelwerts der Tumorpatienten (163mg/100ml ± 59mg/100ml).

Erniedrigte Transferrinspiegel wurden auch von FATEH-MOGHADAM und Mitarb. (11) sowie von MÜLLER (29) gefunden. Die beiden Autorengruppen sehen in diesem Befund ein regelmäßig anzutreffendes Indiz für maligne proliferierende Prozesse. Auf den Einzelfall bezogen, kann dies allerdings auf Grund der eigenen Befunde nicht übernommen werden, da auch in der Gruppe der verschiedenen anderen neoplastischen Erkrankungen in 32% der Fälle die Werte noch im Variationsbereich der Norm lagen. Ein Befund mit 345mg/100ml bei einem Patienten mit Sigma-Carcinom (Rezidiv!) muß wohl dahingehend interpretiert werden, daß hier eine Blutung vorgelegen hat.

Sehr niedrige Transferrinkonzentrationen mit Werten um 70mg/100ml - niedrigster Wert in dieser Untersuchungsreihe lag bei 53mg/100ml - wurden vor allem bei lymphoretikulären Systemerkrankungen und bei chronischen Leukämien, myeloischen wie lymphatischen, beobachtet.

Die Bedeutung des Transferrins für die Klinik liegt in erster Linie in seiner Aufgabe als Transportglobulin für Eisen und in seiner bakteriostatischen Wirkung. Der Vorgang der Eisenvermittlung an Zellen, etwa Erythrozyten oder auch Tumorzellen, erfolgt sehr wahrscheinlich auf dem Wege einer passageren Anlagerung des Transferrins an Membranrezeptoren entsprechender Zellen. Möglicherweise wird hierbei im Falle einer Tumorerkrankung Transferrin "verbraucht", wodurch die Verminderung dieses Proteins zu erklären wäre. Andere Interpretationen können in einer allgemeinen Eiweißverlustsituation durch Entzug von Aminosäuren bzw. Peptiden durch die neoplastischen Elemente oder aber durch Komplikationen im Sinne einer Synthesehemmung des Transferrins bei extremer Leberparenchyminsuffizienz zu sehen sein.

β_1C/A-Globulin

Bei Vergleich der arithmetischen Mittelwerte des β_1C/A Gesunder mit denjenigen der Tumorkranken konnte zwar eine geringfügige Erhöhung der Konzentration in der Patientengruppe festgestellt werden; sie erwies sich jedoch statistisch als nicht signifikant. Bei Durchsicht der Einzelwerte konnte in der Tat keine einheitliche Tendenz in den Änderungen der C3-Konzentration bei den Kranken wahrgenommen werden. Die in Tabelle 17 (Tab.17) gezeigte Gegenüberstellung der verschiedenen Krankheitsgruppen mit erhöhten sowie erniedrigten β_1C/A-Werten läßt erkennen, daß bei ein und demselben Leiden im einen Fall z.B. eine Erhöhung, im anderen eine Erniedrigung des C3-Spiegels auftreten konnte.

Die eigenen Befunde stimmen nur partiell mit Ergebnissen von AGOSTONI und Mitarb. (1) sowie von SIMONS (38) überein, die in Fällen mit Morbus HODGKIN sowie myeloischer Leukämie bzw. bei malignen Neoplasien durchweg erhöhte Konzentrationen des β_1C/A bzw. des β_1A nachgewiesen haben (s.u.).

Auffällig waren im eigenen Krankengut die beiden Seren mit malignem Hypernephrom, in welchen die höchsten C3-Komplement-Spiegel mit Werten von 165mg/100ml und 168mg/100ml angetroffen wurden. Hohe Werte zwischen 120 und 163mg/100ml fanden sich auch in vier Fällen von Lymphogranulomatose, Werte um 130mg/100ml in den Seren sieben verschiedener Patientinnen mit Mamma-Carcinom. Dennoch steht, wie oben dargelegt, dieser Gruppe eine mindestens gleichgroße Gruppe mit β_1C/A-Konzentrationen weit unter dem Normmittelwert gegenüber.

Bei Beurteilung der Befunde der monoklonalen Gammapathien können die eigenen Ergebnisse mit denjenigen der einschlägigen Literatur nur im Falle der Autorengruppe um AGOSTONI und Mitarb. (1) in Übereinstimmung gebracht werden. Auch diese Untersucher haben eine große Streubreite - 46 bis

141mg/100ml - bei ihren "Paraproteinosen" festgestellt. Im eigenen Untersuchungsgut ist die Streubreite nicht so groß. Außerdem ergab sich für die Gruppe der Makroglobulinämien eine Verminderung der C3-Proteinkonzentration auf einen einfachen Mittelwert von 77,3mg/100ml. Dies steht in Diskrepanz zu Befunden von FATEH-MOGHADAM und Mitarb. (11), die unter ihren monoklonalen Gammapathien zwar eine Erniedrigung des β_1A bei IgG- und IgA-Plamozytomen, nicht aber bei Makroglobulinämien gefunden haben; bei diesen war C3 sogar statistisch signifikant erhöht. MÜLLER (29) fand die C3-Komplementkomponente bei monoklonalen Gammapathien gegenüber der Norm signifikant erniedrigt, SCHEUERLEN (36) signifikant erhöht.

Aus den eigenen wie auch aus den der Literatur zu entnehmenden, diskrepanten Befunden über den β_1C/A-Spiegel bei Patienten mit neoplastischen Prozessen ist abzuleiten, daß die C3-Komplementkomponente keinen verläßlichen Parameter für die Differentialdiagnose entsprechender Krankheitsgruppen darstellen kann.

Immunglobuline

Aus der Statistik der eigenen Ergebnisse geht hervor, daß die Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM bei Erkrankungen mit malignen Tumoren und systemischen Zellproliferationen keine Abweichungen von den Normmittelwerten zeigten. Die Erhöhung der IgA- und die Erniedrigung der IgM-Globuline sind statistisch nicht signifikant. Dies steht in Übereinstimmung mit Feststellungen von SNYDER und ASHWELL (39), die in ihrem Untersuchungsgut an Tumorkranken ebenfalls keine statistisch signifikanten Änderungen der Immunglobulinspiegel gefunden haben.

Dennoch trügt diese Feststellung über erklatante Diskrepanzen der Konzentrationen verschiedener Immunglobulinklassen in diesem Krankengut hinweg:

Hypogammaglobulinämien bis zu völligem Fehlen einzelner Immunglobulinklassen, wie sie vorwiegend bei lymphoretikulären Systemerkrankungen gesehen wurden, sowie Hypergammaglobulinämien, entweder auf nur eine oder auf die Kombination verschiedener Immunglobulinklassen bezogen, konnten selbst unter gleichartigen Krankheitsgruppen vorgefunden werden.

Einige Besonderheiten ragten heraus, so die häufige Vergesellschaftung des Prostata-Carcinoms mit Hypergammaglobulinämie, vorwiegend vom Typ des IgM, hier sogar in zwei von den vier Fällen mit monoklonaler Makroglobulinämie. In einem weiteren Beispiel war es das IgA, das mit einem Wert von 651mg/100ml unter den Immunglobulinklassen dominierte. Eine umschriebene IgM-Vermehrung wurde auch in Einzelfällen einer akuten Myeloblastenleukämie, eines Sigma-, eines Plattenepithel-Carcinoms der Haut, eines Oesophagus- und eines Mamma-Carcinoms, letztgenanntes Beispiel mit Lebermetastasen, ferner bei einem Retikulosarkom, einem Astrozytom sowie bei einer malignen Osteomyelofibrose festgestellt. IgG und insbesondere IgA wurden häufig erhöht gefunden bei Mamma-, Oesophagus- und Bronchial-Carcinom, eine Beobachtung, die wenigstens mit Bezug auf das Mamma- und das Bronchial-Carcinom, auch von ROWINSKA-ZAKREWSKA und Mitarb. (33) mitgeteilt worden ist.

Das zum Teil diskrepante Verhalten verschiedener Immunglobulinklassen kann einerseits mit bestehenden Abwehrvorgängen gegen bestimmte onkogene Faktoren, andererseits mit unterschiedlichen Phasen der Akuität des Tumorwachstums, schließlich aber mit möglichen Komplikationen im Sinne der Superinfektion in Zusammenhang gebracht werden.

So wurde von anderen Untersuchern bei Lymphomen und lymphatischen Systemerkrankungen in den Anfangs- oder den intermittierend auftretenden akuten Phasen IgM stärker erhöht ge-

funden (5, 25). Andere Beziehungen scheinen zwischen erhöhtem IgA-Spiegel und bestimmten (onkogenen?) Virusinfektionen zu bestehen (16, 33).

Bei den hier untersuchten Makroglobulinämien und Plasmozytomen entsprach das Verhalten der nicht von der monoklonalen Proliferation betroffenen Immunglobuline Befunderhebungen der einschlägigen Literatur (2, 3, 7, 11, 22, 24, 29, 30, 31, 36). Dabei war deutlich geworden, daß der Schweregrad der polyklonalen Hypogammaglobulinämie in direkter Beziehung zur Höhe der monoklonalen Immunglobulinkonzentration stand. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß die sekundäre Hypogammaglobinämie als regulatorischer "Rückkopplungseffekt" auf die anderen immunglobulinproduzierenden Kloni aufzufassen ist, wie dies auch von anderer Seite interpretiert worden ist (10, 36).

Bemerkenswert scheint insgesamt die Feststellung, daß aus den Ergebnissen der Immunglobulinbestimmungen nicht eindeutig hervorgeht, ob bei Patienten mit Tumoren und malignen Systemerkrankungen die molekulare Antikörperbildung, d.h. die B-Zell-Aktivierung primär gestört war oder nicht. Unterstellt man die Tatsache, daß B-Zell-Funktionen nicht ohne die Kooperation mit intakten T-Zellen in Gang kommen können, so muß für die Mehrzahl der hier untersuchten Kranken ein primär völlig funktionstüchtiges Immunsystem angenommen werden. Das schließt keineswegs aus, daß eine Schwächung oder ausgesprochene Defekte im Bereich des immunologischen Systems einer Infektion etwa durch onkogene Viren Vorschub leisten können. Es bedarf der Erwähnung, daß heute nicht so sehr die quantitativen Verhältnisse der Immunglobulinklassen sondern eine Reihe immunbiologischer Mechanismen im Zusammenhang mit Zelloberflächen-, insbesondere Histokompatibilitäts- und Immunantwort-Antigenen, für das Eindringen oder die frühzeitige Abwehr onkogener belebter Faktoren diskutiert werden.

C-reaktives Protein

Die mit radialer Immundiffusion meßbar gewordenen Werte des C-reaktiven Proteins lagen auf Grund der Statistik um das Siebenfache höher als die Norm. In 66% aller Tumorkranken und in 43% der monoklonalen Gammapathien, hier vorzugsweise der Makroglobulinämien konnte das C-reaktive Protein mit der genannten Methode nachgewiesen werden. Grundsätzlich stehen diese Befunde im Einklang mit Ergebnissen auch anderer Untersucher (14, 15, in 17, 19, 20, in 21, 27). Sehr hohe Werte wurden in den beiden hier analysierten Seren von Hypernephrom-Kranken mit 21,6mg/100ml und 22,5mg/100ml, ferner bei einem Retothelsarkom mit 28,8mg/100ml, in zwei Fällen eines Collum-Carcinoms mit 27,6mg/100ml und 36,6mg/100ml sowie bei einem Pakreaskopf-Carcinom mit 24,8mg/100ml nachgewiesen.

Die klinische Bedeutung des C-reaktiven Proteins liegt in seiner Indikator-Rolle als "acute phase protein". Sein Alleinanspruch auf die Auffindung neoplastischer Prozesse ist somit eingeschränkt. Dennoch dürfte ein erhöhter Spiegel des C-reaktiven Proteins im Verein mit Befunden anderer Serumproteine und anderer Blutparameter in bestimmte Phasen des Krankheitsgeschehens Einblick gewähren lassen.

Zusammenfassung

An einem Untersuchungsgut von 114 Patienten mit malignen Tumoren und malignen Systemerkrankungen sowie an 50 Gesunden wurden mit der einfachen radialen Immundiffusionstechnik nach MANCINI folgende Serumproteine bestimmt: Saures $Alpha_1$-Glykoprotein, $Alpha_1$-Sntitrypsin, $Alpha_2$-HS-Glykoprotein, $Alpha_2$-Makroglobulin, $Alpha_2$-Coeruloplasmin, Haptoglobin, Transferrin, β_1C/A-Globulin, die Immunglobuline G, A und M sowie das C-reaktive Protein.

Unter den 114 Patientenseren befanden sich vierzehn von Kranken mit monoklonalen Gammapathien. Diese wurden ausgesondert und im einzelnen beurteilt. Die Ergebnisse der 100 Tumorkranken und diejenigen der Gesunden wurden statistisch ausgewertet, d.h. es wurden die arithmetischen Mittel und Variationsbereiche der verschiedenen Serumproteine errechnet, die Befunde der beiden Gruppen einander gegenübergestellt und signifikante Unterschiede ermittelt.

Als Gesamtergebnis konnte festgestellt werden, daß bei den 100 Patientenseren im Vergleich zu den 50 Seren der Gesunden eine statistisch signifikante Erhöhung des sauren $Alpha_1$-Glykoproteins, des $Alpha_1$-Antitrypsins, des Coeruloplasmins, Haptoglobins und des C-reaktiven Proteins, sowie eine, ebenfalls statistisch gesicherte, Erniedrigung des $Alpha_2$-HS-Glykoprotein-, des $Alpha_2$-Makroglobulin- und des Transferrinspiegels zutage traten. β_1C/A und Immunglobulinkonzentrationen ließen auf Grund der errechneten Mittelwerte und Variationsbereiche bzw. deren Differenzen keine Abweichungen von der Norm erkennen.

Bei Durchsicht der Einzelwerte zeigten diese im Falle des sauren $Alpha_1$-Glykoproteins, des $Alpha_2$-HS-Glykoproteins, des $Alpha_2$-Makroglobulins und des Coeruloplasmins eindeutig die Tendenz in Richtung der statistisch erarbeiteten Werte. Im Falle des $Alpha_1$-Antitrypsins, des Haptoglobins und sogar des Transferrins verhielten sich Einzelwerte

in einem nicht geringen Prozentsatz gegensinnig, trotz der entsprechenden statistisch signifikanten Abweichungen von der Norm. Das gilt auch für das β_1C/A-Globulin sowie für die verschiedenen Immunglobulinklassen, obwohl die beiden letztgenannten Proteingruppen keine signifikanten Konzentrationsänderungen gegenüber dem Normmittelwert erkennen ließen. Das C-reaktive Protein war in 66% der Patienten mit malignen Tumoren und malignen Systemerkrankungen, in 43% der Kranken mit monoklonalen Gammapathien nachweisbar, in einer Reihe von Beispielen sogar in beträchtlicher Konzentration.

Bei den 14 monoklonalen Gammapathien handelte es sich um sechs Makroglobulinämien, fünf IgG-, zwei IgA-Myelome sowie um ein diklonales IgG/IgA-Plasmozytom. Unter den hier untersuchten Alpha-Glykoproteinen zeigte sich auch in dieser Krankheitsgruppe ein den statistisch ermittelten Befunden der anderen Patientengruppe vergleichbares Verhalten. Transferrin war, relativ betrachtet, in weniger Fällen und außerdem weniger tiefgreifend erniedrigt als bei den Tumorkranken, β_1C/A-Globulin zeigte, vor allem bei den Makroglobulinämien, eine Verminderung seiner Konzentration. Mit Bezug auf die Immunglobuline kann prinzipiell ausgesagt werden, daß die von der Proliferation nicht betroffenen Klone in ihrer Immunglobulinproduktion oder -elimination (aus der Zelle) gehemmt werden. Dieses Phänomen scheint in einem direkt reziproken Verhältnis zur monoklonalen Immunglobulinkonzentration zu stehen.

In der Diskussion wurde festgestellt, daß die in der einschlägigen Literatur zitierte, bei Neoplasmen gefundene Serumproteinkonstellation, d.h. Verminderung des Transferrins (und des Albumins, das hier nicht untersucht worden ist) bei gleichzeitiger Vermehrung des Coeruloplasmins und des Haptoglobins, durch die eigenen Ergebnisse nur partiell bestätigt

werden kann und außerdem der Ergänzung bedarf. Die vorliegenden Befunde lassen an erster Stelle die Vermehrung des sauren $Alpha_1$-Glykoproteins, und, erst an zweiter Stelle, die Erhöhung des Coeruloplasmins in Kombination mit einer Verminderung des $Alpha_2$-HS-Glykoproteins und des $Alpha_2$-Makroglobulins erkennen. Hyper-$Alpha_1$-Antitrypsin- und Hyperhaptoglobinämie sowie eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypotransferrinämie sind häufig, keineswegs aber regelmäßig, mit oben aufgezeigter Konstellation vergesellschaftet.

Die klinische Bedeutung der vorgelegten Befunde liegt darin, daß das Verhalten der untersuchten Alpha-Glykoproteine, des Transferrins, der C3-Komplementkomponente und der Immunglobulinklassen G, A und M Rückschlüsse auf bestimmte Phasen im Ablauf neoplastischer und systemisch-proliferierender Erkrankungen gestattet.

6 Literatur

1) AGOSTONI, A., C. VERGANI and R. S. TABILINI:
Immunochemical quantitation of serum β_1A-globulin in health and disease.
Z. klin. Chem. biol. Chem. 6, 446 (1968)

2) ALY, F. W.:
Zur Diagnostik der Paraproteinämien.
Med. Welt 19, 19 (1968)

3) ASAMER, H., F. GABL und G. REINER:
Vergleichende Innumglobulinbestimmungen im menschlichen Ser
Wien. klin. Wschr. 79, 853 (1967)

4) AUGENER, W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen.
Protides biol. Fluids 12, 363 (1965)

5) BANATVALA, J. E., J. M. BEST and D. K. WALLER:
Epstein-Barr Virus specific IgM in infectious Mononucleosis, Burkitt Lymphoma, and nasopharyngeal carcinoma.
Lancet 1972/I, 1205

6) BECKER, W., W. RAPP, H.G. SCHWICK und K. STÖRIKO:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation.
Z. klin. Chem. 6, 113 (1968)

7) BRAUN, H. J.:
Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline.
Therapiewoche 17, 1926 (1967)

13) GABL, F. und H. HUHN:

Zur immunologischen Mikrobestimmung des Haptoglobins.

Wien. klin. Wschr. 77, 1037 (1965)

14) GEYER, G.:

Über das Vorkommen und die diagnostische Wertbarkeit des C-reaktiven Proteins bei paraproteinämischen Erkrankungen.

Z. klin. Med. 156, 25 (1959)

15) GOODMAN, M., M. J. BRENNAN and W. L. SIMPSON:

Orosomucoid, C-reactive protein and albumin variances measured immunochemically in cancer patients.

Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2, 111 (1956)

16) GOLDMAN, A. S., M. E. HAGGARD, J. McFADDEN, S. E. RITZMANN, E. W. HOUSTON, R. L. BRATCHER, K. G. WEISS, E. M. BOX and J. W. SZEKRENYES:

Thymus alymphoplasia, lymphoma and dys-γglobulinaemia.

Pediatrics 39, 348 (1967)

17) GÖTZ, H.:

Immunologische Plasmaprotein-Diagnostik.

Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York 1973

18) GÖTZ, H., M. MOUSSAZADEH und H. REICHEL:

Papier- und agarelektrophoretische Ergebnisse pathologischer Plasmaproteine unter besonderer Berücksichtigung des Fibrinogens.

Med. Welt 19, 1227 (1968)

8) CLEVE, H. und G. STROHMEYER:

Quantitative Variationen von Serumglykoproteinen bei pathologischen Prozessen; Bestimmung von saurem α_1-Glykoprotein, Gc und α_2-Makroglobulin mit der radialen Immundiffusion.

Klin. Wschr. 45, 1951 (1967)

9) CLEVE, H., K. ALEXANDER, H. J. MITZKAT, P. NISSEN und I. SALZMANN:

Serumglykoproteine beim Diabetes mellitus; quantitative immunologische Bestimmung von saurem α_1-Glykoprotein, Gc, α_2-Makroglobulin und Hämopexin bei Diabetikern mit und ohne Angiopathie.

Diabetologia 4, 48 (1968)

10) FAHEY, J. L., R. SCOGGINS, J. P. UTZ and C. F. SZWED:

Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia.

Amer. J. Med. 35, 698 (1963)

11) FATEH-MOGHADAM, A., R. LAMERZ, M. KNEDEL und B. BAUER:

Quantitative immunologische Bestimmung von Serumproteinen bei Paraproteinämien.

Dtsch. med. Wschr. 98, 309 (1973)

12) FATEH-MOGHADAM, A., R. LAMERZ, P. SCHWANDT, B. HORNUNG und H. ECKHARDT:

Quantitative Veränderungen der Serumproteine und -lipide im Verlauf der Asparaginase-Therapie maligner Tumoren und Hämoblastosen.

Klin. Wschr. 48, 116 (1970)

19) GRAF, L. and M. M. RAPPORT:

C-reactive protein in cancer; a study of 216 patients.

Cancer 11, 255 (1958)

20) GREIF, St. und E. EBER:

Die klinische Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei Neoplasien.

Wieder Med. Wschr. 111, 720 (1961)

21) HITZIG, W. H.:

Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin.

Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1963

22) KANZOW, U. und W. ROSENKRANZ:

Immunglobuline bei Gesunden und Patienten mit einer Paraproteinämie.

Klin. Wschr. 45, 1037 (1967)

23) KLEMM, D., G. HOFFMANN und K. MUSSHOFF:

Quantitatives Verhalten von Plasmaproteinfaktoren unter Radiojodinkorporation und Radiokobaltbestrahlung.

Strahlentherapie 135, 437 (1968)

24) KOCH, D. und U. KINDLER:

Das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei benigner und maligner Paraproteinämie.

Dtsch. med. Wschr. 93, 1766 (1968)

25) KOHOUT, J. und E. SCHMETZ:

Immunglobuline im Serum und in Lymphozytenkulturen von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen.

Med. Klin. 68, 43 (1973)

26) KREYSZIG, E.:

Statistische Methoden und ihre Anwendung.

Vandenhoek & Ruprecht, Göttingen 1973

27) KUNTZ, E.:

Der Nachweis von C-reaktivem Protein bei Kranken mit unspezifischen, mit tuberkulösen und mit malignen Lungenveränderungen.

Tuberk. Arzt 17, 420-432 (1963)

28) MANCINI, G., J. P. VAERMAN, A. O. CARBONARA and J. F. HEREMANS:

A simgle radial-diffusion-method for the immunological quantitation of proteins.

Prot. biol. Fluids Proc. 11th Coll., Bruges 1963, Elsevier, Amsterdam 1963

29) MÜLLER, H. E.:

Quantitative immunologische Bestimmungen, Gelfiltrationsanalysen und Immunoelektrophoresen bei Paraproteinosen.

Z. Immun.-forsch. 133, 357 (1967)

30) MÜLLER, H. E. und I. MÜLLER- VON VOIGT:

Quantitative immunologische Serumproteinbestimmungen bei verschiedenen Krankheitszuständen.

Dtsch. med. Wschr. 93, 216 (1968)

31) RENTSCH, I.:

Quantitative Serumproteinbestimmungen.

Med. Welt (Stuttg.) 20 NF, 1779 (1961)

32) RENTSCH, I.:

Quantitative immunologische Transferrinbestimmung.

Klin. Wschr. 47, 433 (1969)

33) ROWINSKA-ZAKREWSKA, E., P. LAZAR and P. BURTIN:

Serum immunoglobulin levels in malignant disease.

Ann. Inst. Pasteur 119, 621 (1970)

34) SANDOR, G., B. SUREAU, L. MARTIN, C. ORLEY, J. BERROD et R. MARTIN:

Immunochimie quantitative appliquée à large échelle aux α- et β-globulines.

Bull. Acad. nat. Méd. (Paris) 151, 210 (1967)

35) SCHEIFFARTH, F., G. BERG und H. GÖTZ:

Papierelektrophorese in Klinik und Praxis.

Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1962

36) SCHEUERLEN, P.G.:

Immunoglobuline und β_1A-Globulin(C'3a) bei Paraproteinamien.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 824 (1967)

37) SCHUMACHER, G. und H. D. SCHLUMBERGER:

Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin.

Klin. Wschr. 40, 67 (1962)

38) SIMONS, F.:

Die quantitative Bestimmung der Komplementkomponente C3/C3c bei Gesunden und Kranken mit Hilfe der radialen Immundiffusion.

Dissertation, Univ. Köln 1972

39) SNYDER, S. and G. ASHWELL:

Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy.

Clin. Chim. Acta 34, 449 (19 71)

40) WERNER, M. and G. COHNEN:

Changes in serum proteins in the immediate postoperative period.

Clin. Sci. 36, 173 (1969)

41) WUHRMANN, F. und H.H. MÄRKI:

Dysproteinämien und Paraproteinämien.

B. Schwabe, Basel- Stuttgart 1963.

7 Tabellen

Tabellen 1 bis 12

Einzelwerte der immunologisch-quantitativen Serumproteinbestimmungen an den Seren des gesamten Untersuchungsgutes

Tabellen 1 bis 4

Befunde der 50 Gesunden

Tabellen 5 bis 12

Befunde der Kranken mit malignen Tumoren und malignen Systemerkrankungen

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1sGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
1	959 cd	gesund	49	310	82	173	59	68	215	110	1740	180	317	e
2	969	gesund	69	185	56	108	26	52	215	99	1260	176	314	e
3	970	gesund	32	400	56	343	71	128	205	137	1420	164	273	0,35
4	944	gesund	69	325	82	173	58	92	350	140	1300	318	232	e
5	957 cd	gesund	42	285	40	238	40	60	215	83	1600	232	243	e
6	Tarasow	gesund	74	240	61	238	40	180	295	82	1440	164	338	e
7	Stockhausen	gesund	44	370	73	183	58	232	295	80	1330	184	166	e
8	Freitag	gesund	67	420	82	153	81	156	285	84	1500	148	228	e
9	Dr.Opitz	gesund	76	255	82	178	33	228	245	82	1550	345	220	e
10	Dr.Schmidt-G.	gesund	95	225	79	153	30	228	305	100	1390	177	76	e
11	Dib,Christa	gesund	49	355	73	210	74	156	265	115	1580	201	105	e
12	Bessler, Gertrud	gesund	103	125	64	170	38	186	245	120	2020	303	93	e
13	Heere	gesund	120	280	82	288	38	202	215	112	2080	534	477	e
14	Joseph	gesund	82	245	48	232	34	176	170	78	1440	296	173	e
15	Strauß	gesund	89	265	59	402	41	176	125	89	1410	376	240	e

Tabelle 1

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1sGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
16	Dib, Riad	gesund	87	225	64	232	26	114	205	59	1340	196	103	θ
17	Gehricke	gesund	84	265	73	188	25	146	190	112	1390	292	228	θ
18	Simon	gesund	62	325	60	268	22	118	190	73	870	158	76	θ
19	Anders	gesund	57	280	63	232	18	110	250	69	950	271	212	θ
20	Döring	gesund	157	460	60	444	45	428	155	146	1340	372	166	θ
21	Kredewahn	gesund	98	240	64	244	29	76	285	100	1490	378	159	θ
22	Fieberg	gesund	84	175	82	340	27	360	250	120	1440	395	138	θ
23	Jaensch	gesund	132	195	56	358	35	250	200	146	1300	358	87	1,75
24	Hoffmann	gesund	44	355	75	280	40	104	385	84	1120	178	112	θ
25	Dißmann	gesund	87	240	63	358	37	156	205	78	890	115	228	θ
26	Birkholz	gesund	64	260	59	294	24	76	265	65	790	225	79	θ
27	Nachel	gesund	82	225	70	320	24	206	240	86	1210	292	87	θ
28	Brocklehurst	gesund	67	275	82	408	25	100	295	103	1390	395	152	θ
29	Weise, Christa	gesund	103	410	76	280	52	478	320	112	1610	367	269	1,05
30	Weise, Petra	gesund	62	255	64	340	17	156	310	74	1050	161	236	θ

Tabelle 2

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1CCp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
31	Bork	gesund	67	140	70	294	20	186	255	82	990	69	42	θ
32	Würfl	gesund	90	240	66	374	31	36	320	140	1180	251	228	θ
33	Funke	gesund	103	175	56	416	30	240	200	94	1290	340	163	θ
34	Weigelt	gesund	69	230	69	324	19	68	265	86	1180	335	166	θ
35	Buzki	gesund	67	340	87	402	46	136	365	122	950	100	223	θ
36	Schmidt, Christa	gesund	44	365	82	388	44	136	245	100	1160	221	121	θ
37	Gliesche	gesund	49	340	89	402	27	256	315	100	970	84	353	θ
38	Postels	gesund	62	265	54	300	21	100	205	76	1390	155	76	θ
39	Hartig	gesund	67	310	64	294	35	206	375	112	1120	192	228	θ
40	Maric	gesund	62	210	49	320	19	140	215	84	1270	248	181	θ
41	Kahlaf	gesund	106	225	53	220	22	206	280	105	990	182	156	θ
42	Possin	gesund	53	275	64	338	25	118	295	103	1340	243	131	θ
43	Burkhard	gesund	62	310	85	300	33	76	280	96	1780	232	204	θ
44	Joost	gesund	53	275	76	232	22	334	245	89	1120	155	76	θ
45	Kriegge	gesund	81	210	70	188	20	110	255	100	1250	304	145	θ

Tabelle 3

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1sGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
46	Kluge	gesund	89	230	56	338	26	190	220	78	1710	385	286	⊖
47	Bothe	gesund	67	165	61	306	19	186	140	70	1390	188	212	⊖
48	Geisler	gesund	62	115	52	210	20	146	215	82	1120	155	108	⊖
49	Moritz	gesund	69	295	51	210	23	190	155	71	910	185	99	⊖
50	Dittmeyer	gesund	46	370	76	182	38	250	295	100	1340	175	118	⊖

Tabelle 4

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1SGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
1.	G., Wolfgang	Lymphogranulomatose	141	310	79	133	49	253	280	158	860	93	62	1,30
2.	H., Michael	Hodgin-Sarkom	98	200	82	303	29	48	230	108	1000	111	80	e
3.	R., Fritz	Chronisch lymphatische Leukämie	211	175	28	148	24	fehlt	53	50	220	32	fehlt	1,95
4.	K., Luise	Brill-Symmers Syndrom	98	380	50	218	40	315	215	96	860	414	112	e
5.	Sch., Willi	Pleuritis Carcinomatosa, extreme Hepatomegalie (Metastasen)	120	385	25	95	32	unter 10	110	48	820	117	62	13,0
6.	Schw., Anneliese	Tonsillen-Ca.	87	295	57	162	38	268	200	84	1440	197	196	1,05
7.	L., Wilma	LWK-Osteolyse Knochen-Ca.	157	470	36	196	47	142	140	101	1550	270	145	4,95
8.	Sch., Willi	Zungengrund-Ca.	229	560	37	190	54	600	185	114	1310	472	204	7,30
9.	B., Paul	Retikulosarkomatose	241	595	27	206	47	114	90	86	1440	492	131	6,35
10.	Sch., Johannes	Adeno-Ca.	95	240	39	138	30	316	155	88	590	218	45	e
11.	K., Ernst	Adeno-Ca.	98	310	59	142	42	100	245	91	1640	240	240	e
12.	L., Maria	Mammatumor	106	255	77	162	38	292	245	138	1390	240	99	e
13.	K., Arthur	Cardia-Ca.	49	235	59	153	26	195	175	57	1960	320	166	e
14.	R., Emma	Osteomyelofibrose	148	470	56	418	56	310	140	105	1060	201	131	e
15.	M., Fritz	chronisch myeloische Leukämie	157	340	56	178	46	500	170	137	840	59	35	2,50

Tabelle 5

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1SGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
16.	Sch., Hildegard	Sarkomatöses Synovialom	107	315	64	303	51	166	185	132	1460	311	131	θ
17,	M., Edith	Hypernephrom	285	705	28	313	72	805	80	168	2020	16	138	21.60
18.	H., Gertrud	Chronisch lymphatische Leukämie	99	260	45	203	33	286	175	99	920	213	79	θ
19.	P., Manfred	Magen-Ca.	121	360	50	165	35	186	240	108	740	204	145	θ
20.	B., Herbert	Blasen-Ca.	118	370	50	385	36	262	125	150	4280	540	210	2,60
21.	K., Gregor	Chronisch lymphatische Leukämie	151	355	50	218	50	fehlt	125	126	1180	323	90	1,45
22.	R., Fritz	akute Myeloblasten Leukämie	220	245	28	153	50	516	90	104	2460	311	189	2,30
23.	S., Walter	Lymphogranulomatose	92	280	59	320	45	228	230	117	1230	88	70	θ
24.	Sch., Brigitte	Hypernephrom	425	635	42	203	83	564	125	165	1640	282	211	22,5
25.	St., Heidi	Sarkom linker Oberschenkel	77	310	84	295	39	110	245	98	1550	94	188	θ
26.	V., Helga	Mammatumor	92	345	53	260	44	298	215	113	1130	248	236	θ
27.	St., Friedrich	Retothelsarkom	151	370	64	165	56	92	120	74	1030	145	40	θ
28.	Sch., Helmtraut	Lymphogranulomatose	400	345	48	203	90	60	125	163	1410	139	115	θ
29.	S., Arthur	Oesophagus-Ca.	147	355	38	225	50	84	105	78	1960	552	93	θ
30.	Z., Georg	Oesophagus-Ca.	170	385	44	160	56	136	125	125	2340	240	173	5,20

Tabelle 6

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1sGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
31.	G., Erna	Mammatumor	87	255	48	190	33	256	175	86	870	142	159	θ
32.	M., Heinz	Osteomyelofibrose	109	300	42	258	44	126	170	65	1840	251	402	θ
33.	W., Anna	Mammatumor	183	485	22	240	49	22	65	65	2340	319	256	θ
34.	W., Brigitte	Ovarial-Ca.	135	400	48	240	58	228	155	84	2150	248	224	θ
35.	J., Emma	Colon-Ca.	120	150	76	294	58	92	230	107	2020	255	138	θ
36.	Sch., Margot	Mammatumor	120	340	42	176	42	374	240	94	1280	158	84	0,50
37.	H., Johanna	Blasen-Ca.	211	505	38	280	64	84	125	100	2310	204	220	4,90
38.	G., Kurt	Oesophagus-Ca.	183	385	35	244	49	84	115	100	2570	507	244	7,85
39.	Sch., Lieselotte	Kleinzellige Retikulose	340	580	53	262	74	68	125	74	1330	142	224	7,15
40.	P., Georg	Chronisch lymphatische Leukämie, Spinaliom r.Ohrmusch	86	285	51	294	54	156	170	65	2770	270	70	θ
41.	M., Hedwig	Mamma-Ca. mit Knochenmetastasen	170	450	36	198	70	110	155	125	1440	190	131	2,35
42.	W., Erna	Mamma-Ca. mit Lebermetastasen	98	435	64	182	58	36	170	86	2280	148	236	2,10
43.	Dr.B., Dino	Synovialom der Großzehe m. Inguiral- u. Pleurametastasen	176	655	42	146	52	156	150	122	940	104	122	10,50
44.	R., Irmgard	Schilddrüsen-Ca.	109	255	49	232	23	304	185	82	1130	187	166	θ
45.	Z., Harry	Rethotelsarkom	98	280	52	188	40	274	200	67	1720	184	105	0,40

Tabelle 7

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1sEp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
46.	L., Gerhard	Zungengrund-Ca.	76	265	59	359	45	286	265	100	1360	204	118	θ
47.	H., Max	Oberschenkelsarkom	117	325	45	188	45	348	155	91	1720	353	118	3,15
48.	R., Emma	Collum-Ca.	125	285	50	176	52	298	200	96	1360	164	125	θ
49.	H., Erna	Retothelsarkom	120	295	52	176	35	486	155	115	2020	353	185	5,20
50.	H., Erich	Retothelsarkom	170	520	42	176	60	170	90	92	1150	121	35	11,05
51.	G., Anna	Retothelsarkom	211	435	16	102	43	262	40	55	630	66	145	28,80
52.	M., Lisa	Glioblastom	183	200	42	136	51	428	150	125	1360	319	105	θ
53.	Sch., Gertrud	Mammaca. mit Metastasen	144	385	53	176	54	218	135	130	1660	255	173	6,45
54.	K., Erika	Lymphogranulomatose	87	300	59	274	37	304	170	76	1440	208	99	θ
55.	Sch., Irmgard	Mammaca. mit Metastasen	166	540	53	156	62	564	265	125	2080	492	93	4,30
56.	G., Efendi	Retothelsarkom	211	385	45	166	50	524	155	125	1810	273	149	7,80
57.	T.-H., Alice	Mamma-Carcinom	92	340	59	416	45	456	265	105	2270	184	185	θ
58.	K., Ernst	Primäres Lebercarcinom	183	635	39	300	40	516	140	130	1960	606	145	15,60
59.	H., Ingrid	Morbus Hodgin	241	520	33	130	43	380	65	120	910	136	84	11,10
60.	G., Margarete	Mammaca,	157	395	35	150	38	1285	125	107	940	220	87	5,20

Tabelle 8

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1SGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
61.	L., Elisabeth	Osteomyelofibrose	204	435	48	146	42	292	115	74	910	215	286	3,45
62.	N., Herta	Retikulosarkom	141	450	32	176	35	256	115	120	1080	786	300	5,80
63.	F., Willi	Adenocarcinom der Lunge	114	310	53	182	47	unter 10	185	69	1590	283	224	e
64.	S., Johanna	Mammaca. mit Metastasen	208	540	28	192	54	unter 10	125	125	1540	253	84	12,90
65.	St., Karl	Plattenepithelca.der re.Halsseite.Primärtumor unbekannt	163	395	37	216	47	655	170	112	1540	414	244	7,15
66.	G., Gertraud	Lamphogranulomatose	147	435	57	268	51	360	200	117	1440	248	106	3,30
67.	R., Manfred	Chronisch myelosische Leukämie	92	225	75	166	25	166	215	86	830	172	70	e
68.	M., Maria	Mammaca.	183	595	33	170	59	1290	140	134	880	263	131	2,90
69.	E., Georg	Mucoepidermoides Carcinom	248	570	33	232	55	835	105	115	990	849	85	17,85
70.	N., Walli	Mammaca. mit Metastasen	126	280	57	188	24	388	175	125	1380	516	256	e
71.	G., Gertrud	Retothelsarkom	160	365	56	176	58	360	200	120	1010	273	70	1,85
72.	B., Walther	Oesophagusca.	180	400	33	182	46	354	175	94	720	438	181	4,60
73.	M., Elise	Lymphogranulomatose	157	355	57	198	54	342	215	130	850	215	87	e
74.	G., Frieda	Lymphosarkom	204	505	28	140	42	[illegible]	95	57	410	unter 10	30	9,20
75.	H., Maria	Akute Leukämie	157	470	57	106	48	234	170	69	850	315	163	0,85

Tabelle 9

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1sGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
76.	B., Helga	Mammaca. mit Lebermetastasen	166	615	41	204	57	unter 10	230	120	880	294	181	5,35
77.	S., Werner	Bronchialca.	226	520	29	140	47	516	90	100	1630	567	96	11,05
78.	B., Werner	Prostata-Ca.mit Metastasen	226	675	29	166	76	685	135	143	1340	391	196	11,05
79.	N., Inge	Mammaca. mit Metastasen	95	435	70	182	49	354	170	98	930	438	216	1,00
80.	H., Christa	Collumca.	375	615	29	136	79	625	60	140	1300	660	112	27,60
81.	L., Else	Mammaca. mit Metastasen	120	410	44	294	40	548	125	105	1420	408	112	0,65
82.	M., Georg	Pankreaskopfca.	163	605	64	166	57	416	155	146	830	412	78	24.75
83.	G., Ayten	Sigmaca.-Rezidiv	135	540	79	274	66	548	345	130	1440	630	265	3,05
84.	B., Herta	Retothelsarkom	87	240	59	176	37	292	260	96	770	118	106	θ
85.	W., Gertrud	Collum-Ca.	226	655	31	136	46	820	90	110	530	104	102	36,60
86.	T., Hedwig	Retothelsarkom	114	310	57	90	42	118	155	100	820	97	30	θ
87.	K., Röschen	Mammaca. Erythroleukämie	197	560	69	232	105	unter 10	255	120	690	80	130	2,10
88.	R., Else	Retothelsarkom	82	240	76	244	31	186	255	100	850	80	79	θ
89.	B., Hedwig	Oesophagusca.	183	515	57	232	51	5	75	82	1570	564	152	9,75
90.	B., Margarete	Akute Leukämie	157	450	56	220	45	1	115	61	1870	391	333	2,35

Tabelle 10

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1SGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
91.	W., Charlotte	Chronisch lymphatische Leukämie	285	520	42	150	74	805	75	140	159	34	35	10,65
92.	Z., Klaus	Reticulosarkom	109	295	40	314	38	522	80	86	1320	426	112	θ
93.	H., Gerhard	Polymorphzelliges Astrocytom	180	435	36	106	47	416	170	154	940	358	314	3,15
94.	L., Gernot	Spindelzelliges Glioblastom	129	315	45	150	40	452	155	115	960	465	121	1,10
95.	T., Gerda	Knochenmetastasen bei unbek.Tumor	147	340	54	126	41	585	215	140	1120	444	55	2,60
96.	L., Margot	Collum-Ca.	100	275	79	150	37	212	255	110	1100	248	188	2,35
97.	D., Max	Bronchialca.	183	400	39	210	30	805	140	120	990	259	60	12,60
98.	L., Hermann	Prostata-Neoplasma	77	245	59	146	29	146	190	67	670	253	567	θ
99.	E., Paul	Prostata-Neoplasma	144	225	64	176	53	532	155	105	1500	651	244	8,15
100.	W., Michael	Prostata-Ca.	89	405	59	273	58	173	205	112	2360	326	135	3,3
101.	N., Gertrud	Paramakroglobulinämie	151	355	79	218	45	330	280	41	11	50	1370	0,20
102.	G., Helga	γ-G-Plasmocytom	71	280	49	273	30	283	265	89	2850	60	94	θ
103.	C., Heinz	γ-A-Plasmocytom	84	255	53	153	30	178	200	78	360	2110	32	θ
104.	H., Wolfgang	γ-G-Plasmocytom	114	240	27	117	25	185	200	113	5100	19	7	0,80
105.	B., Hermann	γ-G-Plasmocytom	106	385	59	162	47	60	255	91	2750	41	37	θ

Tabelle 11

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1SGp	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
106.	B., Käthe	Morbus Waldenström	92	255	66	320	38	262	270	105	980	177	600	θ
107.	J., Manfred	Morbus Waldenström	89	200	56	95	27	218	230	84	1440	183	4540	θ
108.	Sch., A Anna	Biclonales γ-G- u.γ-A-Plasmacytom	87	220	50	108	26	128	160	91	3660	910	65	θ
109.	N., Annemarie	γ-G-Plasmacytom	114	325	59	203	25	304	140	117	4900	21	26	θ
110.	V., Johannes	Prostata-Adenom, Blasentumor, Makroglobulinämie	103	180	53	374	38	118	155	74	1750	279	1520	4,30
111.	St., Hans	Prostata-Adenom, Makroglobulinämie	120	435	45	146	76	104	170	74	1330	33	2060	4,60
112.	V., Margarete	γ-A-Plasmocytom	109	240	45	204	38	348	165	105	1130	408	115	0,15
113.	W., Margarete	Morbus Waldenström	132	300	31	126	51	76	95	86	780	23	7540	3,70
114.	M., Lucia	γ-G-Plasmacytom	147	355	35	126	38	368	175	110	6360	unter 20	25	θ

Tabelle 12

Serumprotein	saures α_1 Gp	α_1 A	α_2 HS	α_2 M	α_2 C	α_2 Hp
M	74,0	271,1	67,2	277,3	34,1	170,2
$\sigma \pm$	24,3	76,6	11,8	83,2	15,1	90,5
niedrigster + höchster Wert	42-157	115-460	48-89	108-444	17-81	52-428
Serumprotein	Tf	β_1 C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
M	250,6	96,6	1313,8	243,0	182,9	1,1
$\sigma \pm$	59,5	21,6	278,9	98,6	87,9	0,7
niedrigster + höchster Wert	125-385	59-146	790-2080	69-534	42-477	0,4-1,8

Tabelle 13 Statistik der Befunde immunologisch-quantitativer Serumproteinbestimmungen an den Seren 50 Gesunder

Serumprotein	saures α_1 GP	α_1 A	α_2 HS	α_2 M	α_2 C	α_2 HP
M	156,8	399,1	48,9	204,5	48,2	346,1
$\sigma \pm$	68,5	131,7	14,8	68,1	14,2	245,1
niedrigster + höchster Wert	49-400	150-705	16-84	90-418	23-105	22-1290
Serumprotein	Tf	β_1 CA	IgG	IgA	IgM	CRP
M	163,0	105,4	1360,0	283,8	147,8	7,5
$\sigma \pm$	59,2	27,0	614,1	171,0	86,1	7,6
niedrigster + höchster Wert	40-345	48-168	220-4280	16,849	30-567	0,4-36,6

Tabelle 14 Statistik der Befunde immunologisch-quantitativer Serumproteinbestimmungen an den Seren 100 Kranker mit malignen Tumoren und malignen Systemerkrankungen

Serum-protein	n	saures α_1 Gp	α_1 A	α_2 HS	α_2 M	α_2 C	α_2 Hp
M_n	50	74,0	271,1	67,2	277,3	34,1	170,2
M_p	100	156,8	399,1	48,9	204,5	48,2	346,1
σ_{diff}		9,9	20,2	2,4	12,7	2,5	35,8
t		8,4	6,3	7,6	5,7	5,6	4,9

Serum-protein	n	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
M_n	50	250,6	96,6	1313,8	243,0	182,9	1,1
M_p	100	163,0	105,4	1360,0	283,8	147,8	7,5
σ_{diff}		10,3	4,4	91,2	26,1	15,0	0,4
t		8,5	2,0	0,5	1,6	2,3	16,0

Tabelle 15 Befunde immunologisch-quantitativer Serumproteinbestimmungen. Gegenüberstellung der statistisch errechneten arithmetischen Mittelwerte 50 Gesunder und 100 Tumorkranker.

Signifikante Unterschiede sind schwarz umrandet

n = Gesunde

p = Patienten

Tabellen 16a und 16b:

Krankheitsgruppen, in welchen einzelne Serumproteinfraktionen besonders deutlich im Sinne der vergleichenden Statistik herausragen.

Krankheitsgruppen	n	Serumproteinkonzentrationen erhöht						erniedrigt	
		α_1sGp	α_1A	α_2C	Hp	β_1C/A	CRP	α_2HS	Tf
Mamma-Carcinom	18	7 x	10 x	3 x	10 x	0	10 x	9 x	12 x
Maligne Retikulose	13	7 x	5 x	2 x	5 x	0	7 x	6 x	9 x
Oesophagus-Carcinom	5	4 x	2 x	0	2 x	0	4 x	4 x	5 x
Collum-Carcinom	4	3 x	2 x	1 x	3 x	1 x	3 x	2 x	2 x
Akute Myeloblastenleukämie	3	3 x	2 x	0	1 x	0	2 x	1 x	3 x
Chronisch-lymphatische Leukämie	5	3 x	1 x	1 x	1 x	1 x	2 x	3 x	5 x
Lymphogranulomatose	7	3 x	3 x	1 x	4 x	1 x	3 x	2 x	4 x
Hypernephrom	2	2 x	2 x	2 x	2 x	2 x	2 x	2 x	2 x
Bronchial-Carcinom	2	2 x	2 x	0	2 x	0	2 x	0	2 x
Chronisch-myeloische Leukämie	2	1 x	0	0	1 x	0	1 x	0	1 x
Lymphosarkom	2	1 x	1 x	0	0	0	1 x	1 x	1 x
Primäres Leber-Carcinom	1	1 x	1 x	0	1 x	0	1 x	1 x	1 x
Pankreaskopf-Carcinom	1	1 x	1 x	0	1 x	1 x	1 x	0	1 x
Knochen-Carcinom (primäres-)	1	1 x	1 x	0	0	0	1 x	1 x	1 x
Maligne Osteomyelofibrose	3	1 x	2 x	0	2 x	0	1 x	2 x	3 x
Mucoepidermoides Carcinom	1	1 x	1 x	0	1 x	0	1 x	1 x	1 x
Plattenepithel-Carcinom der Haut	1	1 x	1 x	0	1 x	0	1 x	1 x	1 x
Zungengrund-Carcinom	2	1 x	1 x	0	1 x	0	1 x	1 x	1 x
Synovialom	2	1 x	1 x	0	0	0	1 x	1 x	2 x
Blasen-Carcinom	2(3)	1 x	1 x	1 x	0	1 x	2 x	1 x	2 x
Prostata-Carcinom	6	1 x	2 x	1 x	2 x	1 x	3 x	1 x	5 x
Glioblastom	2	1 x	0	0	2 x	0	0	2 x	2 x
Astrocytom	1	1 x	1 x	0	1 x	1 x	1 x	1 x	1 x
Brill-Symmers-Tumoren	1	1 x	0	0	1 x	1 x	1 x	1 x	0
Sigma-Carcinom	1	0	1 x	1 x	1 x	0	1 x	0	0
Adeno-Carcinom des Magens	4	0	0	0	1 x	0	0	1 x	1 x
Knochenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor	1	0	0	0	1 x	1 x	1 x	0	0
Schilddrüsen-Carcinom	1	0	0	0	1 x	0	0	1 x	1 x
Oberschenkel-Sarkom	2	0	0	0	1 x	0	1 x	1 x	1 x
Pleuritis-carcinomatosa bei unbekanntem Primärtumor	2	0	0	0	1 x	0	1 x	1 x	2 x
Ovarial-Carcinom	1	0	0	0	0	0	0	1 x	1 x
Adeno-Carcinom der Lunge	1	0	0	0	0	0	0	0	1 x

Tabelle 16a Häufigkeit der statistisch signifikant gegenüber der Norm erhöhten bzw. erniedrigten Serumproteinspiegel bei verschiedenen Krankheitsgruppen.

IgG		IgA		IgM	
↑	↓	↑	↓	↑	↓
	Chron.lymphat.Leuk.		CLL		CLL (fehlt)
	CLL		CLL		CLL
					CLL
			Chron.myel.Leukämie		
	Retothelsarkom		Retothelsarkom		
			Retothelsarkom		Retothelsarkom
					Retothelsarkom
			Retothelsarkom		
	Lymphosarkom		Lymphosarkom		Lymphosarkom
			Lymphogranulomatose		Lymphogranulomatose
			Pleuritis carcinomatosa		Pleuritis carcinomatosa
	Magen-Ca.				Magen-Ca.
	Collum-Carcinom		Mamma-Carcinom		Knochen-Carcinom
	Prostata-Carcinom		Hypernephrom		Bronchial-Carcinom
Blasen-Carcinom		Blasen-Carcinom			
Oesophagus-Carcinom		Oesophagus-Carcinom			
Mamma-Carcinom		Mamma-Carcinom			
Mamma-Carcinom				Mamma-Carcinom	
Primäres Leber-Ca.		Primäres Leber-Ca.			
		Sigma-Carcinom		Sigma-Carcinom	
Mamma-Carcinom Mamma-Carcinom Magen-Carcinom Prostata-Carcinom Akute Myeloblasten-L. CLL Retothelsarkom Oesophagus-Carcinom Hypernephrom Ovarial-Carcinom Colon-Carcinom Blasen-Carcinom		Mamma-Carcinom Mamma-Carcinom Mamma-Carcinom Retikulosarkom Retikulosarkom Retikulosarkom Oesophagus-Carcinom Oesophagus-Carcinom Oesophagus-Carcinom Prostata-Carcinom Mucoepidermoid.Ca. Bronchial-Carcinom Collum-Carcinom Glioblastom Plattenepithel-Ca. Knochenmetastasen		Prostata-Carcinom Prostata-Carcinom Osteomyelofibrose Retikulosarkom Plattenepithel-Ca. Akute Myeloblasten-L. Astrocytom	

Umrandete Felder = Befunde ein- und desselben Patientenserums

Tabelle 16b Verhalten der Immunglobuline

α_1sGp	α_1A	α_2M	α_2C	Hp	Tf
↓	↓	↑	↓	↓	↑
Cardia-Carcinom (49mg / 100ml)	Cardia-Carcinom		Cardia-Carcinom		
	Hodgkin-Sarkom	Hodgkin-Sarkom	Hodgkin-Sarkom	Hodgkin-Sarkom (48mg / 100ml)	
	CLL		CLL	CLL (Ø)	
	CML Glioblastom Prostata-Ca.	Osteomyelofibrose Synovialom Hypernephrom Blasen-Carcinom Lymphogranulomatose Zungengrund-Ca. Prim.Leberzell-Ca. Mamma-Carcinom	Schilddrüsen-Ca. CML Mamma-Carcinom Prostata-Carcinom	Retikulose Pleuritis carcinomatosa (unter 10mg/100ml!) Adeno-Carcinom Lng. CLL /Ø) Retothelsarkom Lymphogranulomatose Oesophagus-Carcinom Oesophagus-Carcinom Magen-Carcinom (unter 10mg/100ml) 3x Mamma-Carcinom + (unter 10mg/100ml) Mamma-Carcinom Mamma-Carcinom Colon-Carcinom Blasen-Carcinom	Sigma-Carcinom (345mg/100ml) Metastasen (22mg/100ml) (36mg/100ml)

Tabelle 17 Krankheitsgruppen, in welchen sich einzelne Serumproteine anders als in der Statistik der Tab. 15 verhalten

Nr.	Name	Diagnose	mg/100ml											
			α_1SGO	α_1A	α_2HS	α_2M	α_2C	Hp	Tf	β_1C/A	IgG	IgA	IgM	CRP
		Makroglobulinämie	151	355	79	218	45	330	280	41	11	50	1370	0,20
		dto.	92	255	66	320	38	262	270	105	980	177	600	ø
		dto.	89	200	56	95	27	218	230	84	1440	183	4540	ø
		dto.	109	180	53	374	38	118	155	74	1750	279	1520	4,30
		dto.	120	435	45	146	76	104	170	74	1330	33	2060	4,60
		dto.	132	300	31	126	51	76	95	86	780	23	7540	3,70
		IgG-Plasmozytom	71	280	49	273	30	283	265	89	2850	60	94	ø
		dto.	114	240	37	118	25	185	200	113	5100	19	7	0,80
		dto.	106	285	59	162	47	60	255	91	2750	41	37	ø
		dto.	114	325	59	203	25	304	140	117	4900	21	26	ø
		dto.	147	355	35	126	38	368	175	110	6360	unter 20	26	ø
		Diclonales IgG/ IgA-Plasmozytom	87	220	50	108	26	128	160	91	3660	910	65	ø
		IgA-Plasmozytom	84	255	53	153	30	178	200	78	360	2110	32	ø
		dto.	109	240	45	204	38	348	165	105	1130	408	115	0,15

Tabelle 18 Zusammenstellung der Einzelbefunde immunologisch-quantitativer Serumproteinbestimmungen an Seren von Patienten mit monoklonalen Gammapathien, gruppiert

L E B E N S L A U F

Am 5. 6. 1937 wurde ich, Riad Dib, in Chekka, Libanon, als Sohn des Geschäftsmannes Habib Dib und seiner Ehefrau Sit-al-Banat geboren.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Chekka kam ich im Jahre 1950 in das Gymnasium "Tripoli College", wo ich 1955 das Baccalaureat Libanais I. Teil und 1958 das Baccalaureat Libanais II. Teil bestand.

1960 kam ich nach Deutschland, und nach einem kurzen Lehrgang der deutschen Sprache begann ich das Medizinstudium in Heidelberg. 1962 setzte ich es an der Universität Erlangen fort, wo ich auch am 29. 1. 1969 das Staatsexamen bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in Berlin im Westend- und Rudolph-Virchow-Krankenhaus. Ich beendete sie im April 1970.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt der Inneren Klinik "Krankenhaus Toussaint" in Berlin-Grunewald tätig und möchte später meinen Facharzt für Allgemeinmedizin erwerben.

Frau Prof. Dr. Hilde G ö t z danke ich für die Überlassung des Themas, die Einführung in die Methodik sowie für die allzeit bereitwillige Diskussion in wissenschaftlichen Fragen.